

**ОДИНЦОВ Евгений Евгеньевич**

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ОБЕЗЗАРА-  
ЖИВАНИЯ ВОДЫ ПЛАВАТЕЛЬНЫХ БАССЕЙНОВ (НА ПРИМЕРЕ  
ПОЛИАЛКИЛГУАНИДИНОВ)**

14.00.07- Гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2007

Работа выполнена в лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ Государственного учреждения Научно-исследовательского института экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Жолдакова Зоя Ильинична**

доктор биологических наук

**Кирьянова Людмила Фёдоровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Новиков Сергей Михайлович**

(ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН)

доктор медицинских наук, профессор

**Эльпинер Леонид Исаакович**

(Институт водных проблем РАН)

**Ведущая организация:** Московский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А. Семашко, г. Москва

Защита диссертации состоится « 27 » декабря 2007 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.009.01 в ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН по адресу: 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10/15, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

Автореферат разослан «     » ноября 2007 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук, профессор

Н.Н.Беляева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время в России расширяется сеть оздоровительных и спортивных плавательных бассейнов различных типов и размеров. Их назначение - укрепление здоровья населения, поэтому должны быть исключены факторы негативного воздействия на организм человека. Вместе с тем, наиболее широко применяемый метод обеззараживания воды хлором обладает целым рядом общеизвестных негативных свойств. К их числу относятся раздражающее действие на слизистые оболочки, аллергенное действие, опасность отравления при перехлорировании. Кроме того, при обеззараживании воды хлором образуются галогеноформные органические соединения, которые являются опасными для здоровья человека (Ю.А. Рахманин, 1995; Г.Н. Красовский и соавт., 1995, З.И. Жолдакова и соавт., 1999). В связи с этим, во всем мире продолжается поиск альтернативных способов и гигиеническая оценка как физических, (Е.Г. Жук, 1984) так и химических (З.И. Жолдакова, 2005; А.А. Королёв, М.В. Богданов, 1993 и др.) методов обеззараживания воды. В частности, в России разработана технология производства нового класса соединений на основе гуанидинов, которые используются в качестве фармакологических средств для лечения и профилактики инфекционных заболеваний (Н.П. Баркова, 1995), для дезинфекции поверхностей, медицинского инструмента и пищевых продуктов. За рубежом существует мнение о том, что обеззараживающее действие этого ряда соединений связано с их флокулирующими свойствами (Graig D., Adams, 2006). К соединениям этого класса относится и полигексаметиленгуанидин-гидрохлорид (БиоПАГ). Для обеззараживания питьевой воды этот класс веществ не был рекомендован. Полиалкилгуанидины различаются по токсичности и опасности, причём нет ясного понимания причин этих различий.

В настоящее время разработана усовершенствованная (П.А.Гембицкий, 1998) технология производства полиалкилгуанидинов (ПАГ), что позволяет ставить вопрос об их применении для обеззараживания воды бассейнов.

В СанПиН "Плавательные бассейны. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации плавательных бассейнов" (СанПиН 2.1.2.1188-03) в пункте 1.4 сказано, что «В процессе эксплуатации плавательного бассейна остаточное содержание (концентрация) химических веществ в воде и воздухе (зоне дыхания) не должно превышать гигиенические нормативы». Данное нормативное требование содержит ряд неточностей. Не приведено общее понятие и не существуют методы определения «остаточных» количеств дезинфектантов, не относящихся к хлорирующим агентам. Не учитывается, что практически все средства дезинфекции в воде подвергаются трансформации с образованием как более, так и менее опасных ингредиентов. Не упоминается, что многие реагенты могут содержать или вызывать образование вредных примесей гораздо более опасных, чем сами средства дезинфекции. ПДК большинства химических веществ, в т.ч. дезинфектантов, установлены без учета комплексного действия (энтерально, перкутанно, транскутанно, ин-

галяционно). Не учитывается, что в течение сеанса купания человек заглатывает небольшое количество воды, несоизмеримое с суточным водопотреблением.

В связи с этим, **целью** настоящих исследований является научное обоснование рекомендаций к гигиенической оценке безопасности, применению и контролю химических реагентов для обеззараживания воды плавательных бассейнов на примере полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (БиоПАГ).

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Обосновать эффективную обеззараживающую концентрацию БиоПАГа в лабораторных условиях и натурных испытаниях.
2. В эксперименте на животных дать сравнительную токсикологическую оценку полигексаметиленгуанидин гидрохлориду и его примесям, и разработать рекомендации к контролю за безопасностью реагента.
3. Разработать методику гигиенической оценки химических средств, предназначенных для обеззараживания воды плавательных бассейнов.
4. На основании сопоставления эффективных обеззараживающих и безвредных концентраций в экспериментальных условиях и при применении в бассейне обосновать заключение о возможности использования полигексаметиленгуанидин гидрохлорида для дезинфекции воды бассейнов

**Научная новизна работы.** Разработана методика обоснования допустимой остаточной концентрации (ДОК) средств обеззараживания воды плавательных бассейнов с учетом комплексного действия и факторов экспозиции.

Предложен новый критерий для гигиенической оценки опасности и оценки риска – допустимая остаточная концентрация. ДОК - это концентрация химического средства дезинфекции воды в плавательных бассейнах и аквапарках, которая при постоянном регулярном купании не оказывает прямого или опосредованного комплексного вредного действия на здоровье людей настоящего и последующих поколений

Установлена зависимость между степенью загрязненности БиоПАГа и выраженностью токсического эффекта

На основании экспериментов и анализа литературы обоснована сравнительная токсичность и опасность исходных веществ синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и даны рекомендации по их допустимому содержанию в конечном продукте.

На основании лабораторных и производственных испытаний установлена эффективная обеззараживающая концентрация БиоПАГа - не менее 4 мг/л.

**Практическая значимость:** Научно обоснована ПДК мономера - гуанидин гидрохлорида (1 мг/л, признак вредности – санитарно-

токсикологический, второй класс опасности) в воде водных объектов (протокол заседания секции № 3 от 23.11.04).

Разработан раздел методических указаний по методике обоснования допустимых остаточных концентраций (ДОК) средств обеззараживания воды плавательных бассейнов с учетом комплексного действия и факторов экспозиции.

Даны рекомендации по контролю безопасности полигексаметиленгуанидин гидрохлорида при применении в бассейнах (по содержанию исходных продуктов).

Разработана методика определения полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в воде с нижним пределом чувствительности 0,05 мг/дм<sup>3</sup>, то есть 0,5 ПДК.

**Работа выполнена** в лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ ГУ НИИ ЭЧ и ГОС им А.Н. Сысина в рамках плановых тем № г/р 01.2.00303903 и 01.2.00603332.

**Апробация материалов диссертации.** Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на Международном конгрессе «Вода: экология и технология» (Москва, 2003, 2004), Всероссийской научной конференции посвящённой 70-летию НИИ Дезинфектологии (Москва, ИТАР-ТАСС, 2003), 2-ом съезде токсикологов России (Москва, 2003), научной конференции молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения академика В.А.Рязанова (Москва, 2003), Научно практической конференции «Технологии очистки воды», посвящённой 1000-летию Казани, Апробационной комиссии ГУ НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н.Сысина РАМН (Москва, 2004), на «Круглом столе» международного научно-технического конгресса «Вопросы безопасности водного хозяйства в мегаполисе (Москва, 2005) .

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Эффективная обеззараживающая концентрация БиоПАГа для воды составляет 1 мг/л; для воды плавательных бассейнов  $\geq 4$  мг/л.
2. Зависимость токсичности БиоПАГа от содержания примесей.
3. Методика обоснования допустимой остаточной концентрации (ДОК) средств обеззараживания воды плавательных бассейнов на примере БиоПАГа.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ.

**Структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, приложений. Текст изложен на \_\_\_\_\_ страницах машинописи, содержит \_\_\_\_\_ рисунка, \_\_\_\_\_ таблицу, \_\_\_\_\_ приложений.

Библиография включает \_\_\_\_\_ источник, в том числе \_\_\_\_\_ иностранных авторов.

## **ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

Объектами изучения служили два образца БиоПАГа и исходный номер для производства полигексаметиленгуанидин гидрохлорида - гуанидин гидрохлорид. Объектами токсикологических исследований являлись лабораторные животные (свыше 500 белых крыс, мышей и морских свинок). Для решения поставленных задач было проведено 12 серий экспериментов по изучению влияния на органолептические свойства воды, 37 санитарно-химических и 9 токсикологических опытов.

Химический анализ проводили хроматомасс-спектрометрическими методами.

Стабильность и трансформация веществ изучалась при воздействии следующих деструктирующих факторов: естественных процессов самоочищения (в воде модельного водоема - растворы вещества выдерживались при комнатной температуре 30 суток); активного ила (в модельном аэротенке - по методикам, приведенным в ГОСТ Р50595-93, с указанной в нем периодичностью и сроками дополнительного внесения реагента.).

Токсикологические эксперименты выполнялись на трех видах лабораторных животных (МУ 2.1.5.720-98, МУ №4110-86): белые нелинейные крысы (476 особей с массой тела  $240 \pm 30$  г), белые нелинейные мыши (56 особей с массой тела 20-25 г), морские свинки (30 особей с массой тела 320-350 г).

Изучено более 90 показателей, характеризующих общее состояние организма лабораторных животных (масса тела, вертикальная активность, СПП, морфологический состав крови), комплекс ферментов в сыворотке крови, морфофункциональные показатели ткани печени, почек, семенников.

В соответствии с «Методическими указаниями по изучению мутагенной активности химических веществ при обосновании их ПДК в воде» (1986) проведена оценка мутагенного действия гуанидин-гидрохлорида в тесте *Salmonella*/микросомы (тест Эймса) и в микроядерном тесте на костном мозге мышей.

Результаты, полученные в экспериментах, обрабатывались с помощью компьютерных программ "Statistica" и "Diasta". Достоверность различий определяли по *t* критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Количественная характеристика объектов, материалов и объема исследований представлены в таблице 1.

Личный вклад автора составляет более 80%. Часть исследований проводили совместно с д.б.н., проф. Н.Н.Беляевой, д.х.н., проф. А.Т.Лебедевым, д.б.н. В.В.Бочаровым, д.б.н. Л.П.Сычевой, д.м.н., проф. В.С.Журковым, к.б.н. А.Е. Недачиним.

Таблица 1.

## Методы, объекты и объем исследований.

| Методы исследования                              | Объекты исследования                                                           | Показатели                                                                                                                  | Объем исследований              |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Химические                                       | БиоПАГ (образец № 1), БиоПАГ (образец № 2)                                     | Содержание исходных, промежуточных и побочных примесей                                                                      | 8 анализов                      |
| Органолептические                                | БиоПАГ (образец №1, №2), Гуанидин – гидрохлорид,                               | Привкус, запах, прозрачность, pH, образование пены на поверхности воды                                                      | 20 серий ,<br>1500 измерений    |
| Санитарно-химические                             | БиоПАГ, Гуанидин-гидрохлорид                                                   | Влияние на процессы самоочищения водыв лабораторных условиях и стабильности в модельном аэротенке                           | 17 серий                        |
| Острый опыт                                      | Белые крысы-самцы, БиоПАГ , Гуанидин-гидрохлорид                               | ЛД50, Икум, ЕТ50                                                                                                            | 250 крыс,<br>3 показателя       |
| Хронический эксперимент                          | Белые крысы-самцы БиоПАГ (образец №1, №2), Гуанидин – гидрохлорид,             | Физиологические, гематологические, биохимические и гонадотоксическое действие                                               | 224 крысы,<br>66 показателей    |
| Морфологические исследования                     | Белые крысы-самцы БиоПАГ (образец №1), Гуанидин – гидрохлорид,                 | Печень, почки, семенники                                                                                                    | 96 крыс, 21 показатель          |
| Цитогенетические (микроядерный тест, тест Эймса) | Белые мыши, Salmonella typhimurium, Белые крысы-самцы, Гуанидин – гидрохлорид, | Частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге, количество колоний ревертантов Salmonella typhimurium | 56 мышей, 2 показателя          |
| Раздражающее действие                            | Морские свинки, БиоПАГ                                                         | Наличие эффекта                                                                                                             | 30 морских свинок, 3 показателя |



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Основной критерий гигиенической оценки препаратов, предназначенных для обеззараживания воды плавательных бассейнов - соотношение эффективных обеззараживающих и безвредных для человека концентраций. Для решения первой части этой задачи нами проведены исследования, направленные на уточнение бактерицидных свойств и установление эффективных обеззараживающих концентраций БиоПАГа, относящегося по химической структуре к полиалкилгуанидинам. При этом учитывалось, что изучаемое вещество - полигексаметиленгуанидин-гидрохлорид (БиоПАГ) является полимерным соединением и, согласно литературным данным (П.А.Гембицкий, И.И.Воинцева, 1998), обладает свойствами флокулянта. В связи с этим возникла необходимость уточнить, какой механизм преобладает: бактерицидный или очистка воды от микроорганизмов происходит за счёт флокулирующих свойств. Эффективные обеззараживающие концентрации БиоПАГа устанавливались экспериментально. Параллельно с определением бактериологических показателей общепринятыми методами мембранной фильтрации применены приемы для минимизации флокулирующих свойств препарата в процессе анализа. Препарат оказывал выраженное бактерицидное и вирулицидное действие в отношении всех индикаторных и условно патогенных штаммов микроорганизмов во всех испытанных концентрациях (1; 10; 60 мг/л) уже через 1 час и сохранялся в течение 24 часов. Меры по минимизации флокулирующих свойств БиоПАГа не повлияли на его эффективность обеззараживания. По-видимому, помимо флокулирующего, имеет место и истинное бактерицидное действие препарата.

Вместе с тем, в реальных условиях (непосредственно в условиях действующего бассейна) необходимо учитывать дополнительную биологическую нагрузку, приносимую купальщиками и другие специфические условия эксплуатации бассейна. Поэтому возникла необходимость в проведении производственных испытаний в условиях действующего бассейна.

Эффективность обеззараживания воды оценивалась в соответствии с показателями, регламентируемыми СанПиН 2.1.2.1188-03 и СанПиН 2.1.2.13-03. После обработки воды бассейна расчётным количеством полигексаметиленгуанидин гидрохлорида была достигнута концентрация в воде на уровне 4 мг/л, во время эксперимента концентрация поддерживалась на уровне 2-4 мг/л. Содержание препарата в воде контролировали полуколичественным методом. Ежедневно обеспечивалась интенсивная нагрузка на бассейн – 5-30 человек в день.

В результате натурных испытаний установлено бактерицидное действие на колиформные бактерии, энтерококки, стафилококки через 1 сутки.

Снижение ОМЧ также свидетельствует об эффективности обеззараживания. Псевдомонады оказались жизнеспособными в присутствии БиоПАГа. Через 16 суток наблюдалось размножение белого стафилококка без признаков патогенности (ЛВА-отрицательного). При этом другие виды нормируемых микроорганизмов не были обнаружены.

Таким образом, в лабораторных условиях препарат в концентрациях от 1 мг/л и выше приводит к подавлению роста микроорганизмов в воде и на питательных средах. В условиях плавательного бассейна минимальная эффективная обеззараживающая концентрация установлена в концентрации  $\geq 4$  мг/л; обеззараживающее действие проявлялось уже через 1 час и сохранялось не менее чем в течение 24 часов в модельных водоёмах и 53 суток в воде бассейнов. Дифференцированная эффективность воздействия реагента в отношении различных микроорганизмов может служить косвенным подтверждением истинного бактерицидного действия, а не преобладания флокулирующих свойств. БиоПАГ в концентрации не менее 4 мг/л может быть рекомендован для обеззараживания воды бассейнов, при условии, что указанная концентрация не представляет опасности для здоровья человека.

Однако 4 мг/л во много раз превышает его ПДК для воды водных объектов, соответствующую 0,1 мг/л, класс опасности -3 (ГН 2.15.1315-03). Вместе с тем, норматив установлен по общесанитарному признаку вредности, который не имеет значения при оценке опасности дезинфицирующих средств для воды плавательных бассейнов. Кроме того, изготовитель изменил технологию синтеза БиоПАГа. При этом токсические свойства вещества также могли измениться. Поэтому возникла необходимость в проведении санитарно-токсикологических исследований и обосновании безопасных концентраций при применении в плавательных бассейнах.

Для исследований изготовителем был представлен производственный образец БиоПАГа, синтезированный по новой технологии.

В остром опыте установлена  $LD_{50}$  на уровне 654,5 мг/кг, что практически совпало с данными литературы (В.А Кондрашов, 1992).

В хроническом токсикологическом эксперименте животным вводили БиоПАГ в дозах 0,02, 0,1 и 0,5 мг/кг. Вещество оказало влияние на биохимические показатели и систему красной крови, функциональное и морфологическое состояние печени и почек, что согласуется с результатами экспериментов проведённых ранее другими авторами (Н.П. Баркова 1997). Как видно из рисунка 1, наблюдалось достоверное снижение времени подвижности сперматозоидов у крыс во всём диапазоне испытанных доз с прямой дозовой зависимостью.

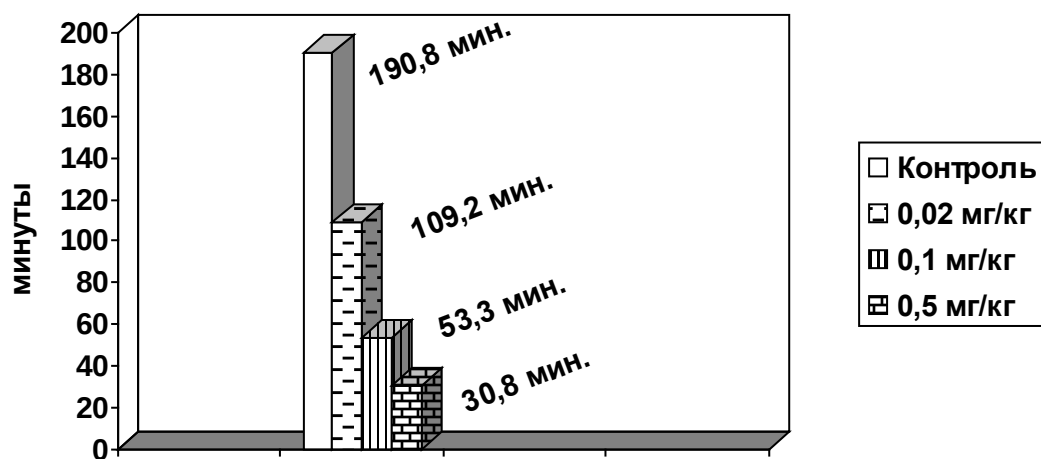


Рис. 1. Время подвижности (минуты) сперматозоидов подопытных животных при введении БиоПАГ в хроническом эксперименте в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Эти изменения подтверждены результатами морфофункциональных исследований, которые выявили, что в семенниках подопытных животных, когда встречались семенные каналцы со сперматозоидами, число сперматозоидов было крайне незначительно. Такого рода изменения обычно расценивают как ранний признак патологии половых клеток, приводящий к угнетению процесса образования и созревания сперматид и задержке продвижения их к семенному каналцу. Таким образом, наиболее значимое влияние БиоПАГа заключается во влиянии на репродуктивную функцию крыс-самцов. В работе В.А Кондрашова. (1992) также указывается на способность полигексаметиленгуанидин-гидрохлорида вызывать гонадотоксическое действие, но в дозах соответствующих 45 и 18 мг/кг и в условиях подострого эксперимента.

В связи с этим, было высказано предположение, что гонадотоксическое действие БиоПАГа связано с наличием в нём примесей, обладающих специфическими гонадотоксическими свойствами.

В соответствии с нашими рекомендациями изготовителем был внесён ряд усовершенствований в технологию производства БиоПАГа (на конечных стадиях производства вещества была применена дополнительная очистка от предполагаемых примесей) и для испытаний был представлен второй образец БиоПАГа. Эксперимент был проведён в условиях, идентичных первому, с введением дополнительной группы животных, получавших вещество в дозе 0,004 мг/кг. В эксперименте изучалось только гонадотоксическое действие препарата на организм подопытных животных. Как видно из рисунка 2, второй образец вызывал снижение времени подвижности сперматозоидов толь-

ко в группе животных, получавших вещество в максимальной дозе 0,5 мг/кг ( $p \leq 0,05$ ). Изменения других изученных показателей гонадотоксического действия выявлено не было.

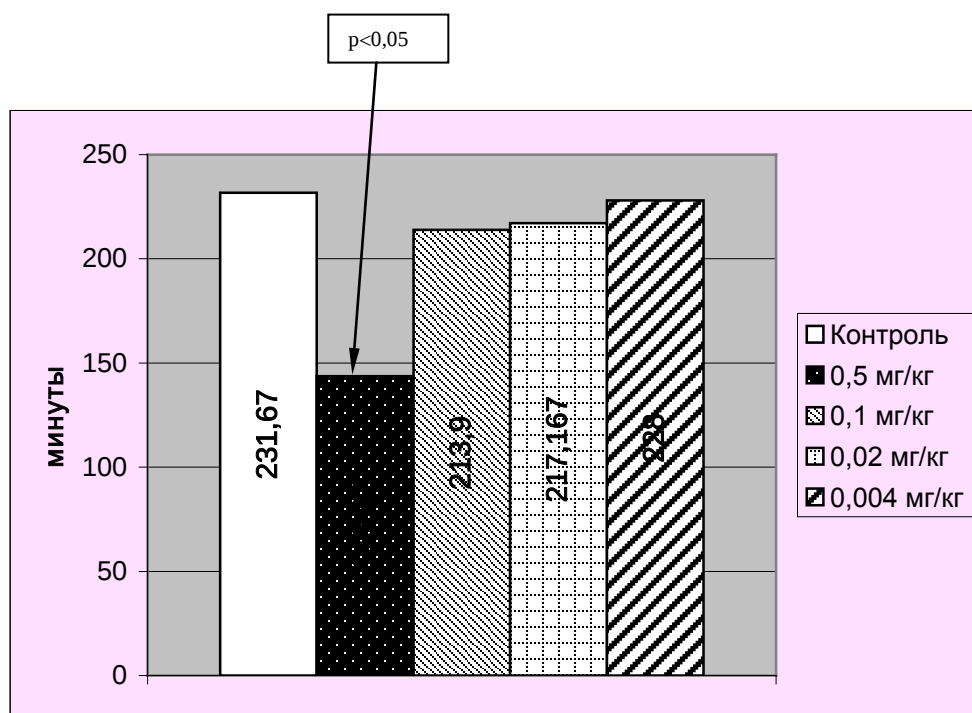


Рис. 2. Время подвижности (минуты) сперматозоидов подопытных животных при введении второго образца БиоПАГа в хроническом эксперименте в сравнении с контрольной группой.

Анализ результатов проведённых экспериментов показывает, что очищенный от примесей БиоПАГ не обладает специфическим гонадотоксическим действием, т.к. достоверное снижение времени подвижности сперматозоидов отмечалось только у крыс, получавших максимальную дозу ( $ПД_{гон.} = 0,5$  мг/кг). Это позволило обосновать величину  $ПД_{хр}$  БиоПАГа на уровне 0,5 мг/кг.

Следовательно, опасность препарата в значительной мере зависит от содержания примесей в конечном продукте. Поэтому важное значение имеет сравнительная гигиеническая оценка исходных продуктов синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида.

При производстве БиоПАГа используются гексаметилендиаминдиамин (ГМДА), дициандиамид и гуанидин гидрохлорид (ГГХ). Гексаметилендиаминдиамину и дициандиамиду ранее была дана гигиеническая оценка, и величины их  $ПДК$  установлены.

ГГХ не изучался ранее, поэтому, нами впервые проведена токсиколого-гигиеническая оценка этого соединения.

ГГХ вызывал морфо-функциональные изменения печени и почек, приводил к изменениям содержания гемоглобина в крови.

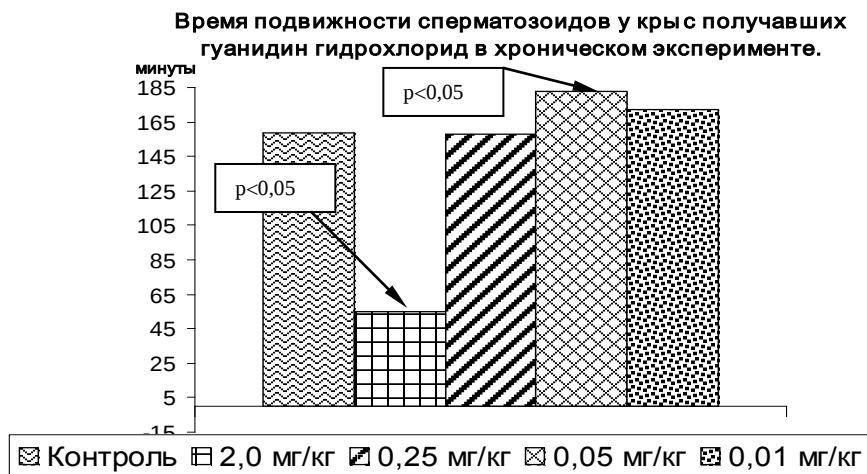


Рис. 3. Время подвижности (минуты) сперматозоидов подопытных животных при введении гуанидин гидрохлорида в хроническом эксперименте в сравнении с контрольной группой

Как видно из рисунка 3, при введении ГГХ снижалось время подвижности сперматозоидов в группе животных, получавших при введении максимальной дозу (2,0 мг/кг), и незначительно увеличивалось время подвижности сперматозоидов у животных, при введении средней дозы (0,05 мг/кг).

Однако при морфологических исследованиях семенников подопытных животных патологические изменения или какие-либо особенности выявлены не были. Это свидетельствует о том, что ГГХ вызывает гонадотоксический эффект, который нельзя рассматривать как специфический, т.к. достоверное снижение времени подвижности сперматозоидов отмечалось только на фоне общетоксического действия вещества. Мутагенная активность не выявлена. По совокупности полученных изменений в качестве пороговой дозы хронического действия обоснована доза 0,25 мг/кг, а в качестве недействующей – 0,05 мг/кг. Пороговая концентрация по общесанитарному признаку вредности обоснована на уровне 3мг/л, по органолептическому уровню вредности 70 мг/л (привкус). Предельно допустимая концентрация ГГХ в воде водных объектов обоснована на уровне 1 мг/л, класс опасности-2, лимитирующий признак вредности – санитарно-токсикологический.

Изученный ранее мономер гексаметилендиамин (ГМДА) по своим химическим свойствам относится к группе аминосоединений жирного ряда. При попадании ГМДА в организм любым путём происходят дистрофические

изменения в различных органах. Происходит нарушение проницаемости сосудов. При попадании на кожу вызывает некроз. В хроническом санитарно-токсикологическом опыте было установлено, что ГМДА является веществом с выраженными кумулятивными свойствами. При длительном введении в организм он оказывает влияние на состав белой крови, активность некоторых ферментов, содержание нуклеиновых кислот в крови (Черкинский С.Н., 1965). По данным (David R.M. и соавт., 1983) установлено, что при пероральном введении крысам-самцам наибольшая концентрация меченого ( $^{14}\text{C}$ ) ГМДА обнаруживалась в тканях простаты, гонадотоксический эффект не изучался.

Дициандиамида вызывает снижение активности холинэстеразы крови и иммунобиологической реактивности организма, в крови подопытных животных обнаруживалось довольно высокое содержание мочевины (ММИ им. И.М. Сеченова, 1965).

Согласно литературным данным, гонадотоксическое действие гексаметилендиамина и дициандиамида выявлено не было.

Краткая токсиколого-гигиеническая характеристика исходных продуктов синтеза представлена в таблице 2.

Таблица 2

Токсиколого-гигиеническая характеристика веществ, используемых для производства полигексаметиленгуанидин гидрохлорида.

| Название                        | LD <sub>50</sub><br>мг/кг | МНД<br>мг/кг | ПК <sub>БПК</sub><br>мг/л | ПК <sub>орг</sub><br>мг/л | ПДК<br>Или<br>ОДУ<br>Мг/л | Лимити-<br>рующий<br>признак<br>вреднос-<br>ти | Класс<br>опас-<br>ности | ссылка |
|---------------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|--------|
| Гексаметилен-<br>диамин         | 700                       | 0,0005       | 0,5                       | 500,0                     | 0,01                      | с.-т.                                          | 2                       | *      |
| Дициандиамида<br>(циангуанидин) | 12000                     | 50,0         | 2000                      | 10,0                      | 10,0                      | орг.<br>привк.                                 | 4                       | **     |
| Гуанидин гид-<br>рохлорид       | 999,1                     | 0,05         | 3,0                       | 70,0<br>(прив.)           | 1,0                       | с.-т.                                          | 2                       | ***    |

\* - Черкинский С.Н. 1965

\*\* - Обоснование ПДК дициандиамида в воде. ММИ им И.М. Сеченова, 1965

\*\*\* - по результатам собственных исследований.

Сравнительная токсикологическая оценка гуанидингидрохлорида, дициандиамида и гексаметилендиамина дала возможность предположить, что они не могут оказывать специфическое гонадотоксическое действие (с учётом их

реального содержания в конечном продукте) и, следовательно, гонадотоксический эффект, установленный при изучении первого образца БиоПАГа обусловлен, по-видимому, присутствием в его составе каких-то других примесей.

Для определения дополнительных примесей в конечном продукте проведён анализ технологического процесса производства полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Исследования проводились в сотрудничестве с д.х.н., проф. А.Т. Лебедевым (кафедра органической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова). Установлено, что во время синтеза полимера создаются благоприятные условия для возникновения побочных продуктов, в частности, соединений иминового ряда. К соединениям этого ряда относятся: этиленимин, пирролидин, пиперидин, гексаметиленимин и другие. Все эти соединения хорошо растворимы в воде и органических растворителях и являются сильными основаниями.

По параметрам острой токсичности эти вещества относятся к 1 или 2 классу опасности. Их LD<sub>50</sub> для крыс при внутрижелудочном введении составляет от 371 мг/кг до 20 мг/кг (Л.А. Базарова 1970, Г.Н. Заева и др. 1966)

По данным И.В. Саноцкого и соавт. (1975), соединения этого ряда могут оказывать существенное негативное влияние на репродуктивную функцию подопытных животных. В частности, для этиленимина данный вид эффекта (гонадотоксический) является специфичным для него и, возможно, для всех соединений этого ряда.

В отношении токсикологических характеристик гексаметиленимина на сегодняшний день существуют противоречивые данные. В частности, по параметрам острой токсичности величины LD<sub>50</sub> отличаются более чем в 15 раз: от 375 мг/кг (И.А. Крятов, Н.Н. Цапкова 1989) до 20 мг/кг (Monsanto Co. – U.S.EPA Document No. 88-920000390). Влияние на репродуктивную функцию не изучалось.

Таким образом, можно предположить, что гексаметиленимин может вызывать гонадотоксическое действие, которое было выявлено при изучении БиоПАГа, а принимая во внимание данные (Monsanto Co. – U.S.EPA Document No. 88-920000390), его следует отнести к высокотоксичным веществам. Однако гексаметиленимин недостаточно изучен и потенциально является наиболее опасным побочным продуктом.

По-видимому, высокая опасность БиоПАГа обусловлена наличием примесей, поэтому необходимо научное обоснование допустимых концентраций примесей в конечном продукте при использовании его в плавательных бассейнах. В соответствии с МУ 2.1.4.1060 - 01 по надзору за использованием синтетических полиэлектrolитов в практике питьевого водоснабже-

ния, максимальные концентрации примесей в конечном продукте рассчитываются с учётом допустимых концентраций конечного продукта в воде.

В соответствии с третьей задачей разработана методика обоснования допустимых остаточных концентраций (ДОК) химических средств обеззараживания воды плавательных бассейнов с учетом комплексного действия и факторов экспозиции, которая апробирована на примере БиоПАГа.

Известно, что в реальных условиях средства дезинфекции воды в плавательных бассейнах применяются в концентрациях, существенно превышающих их ПДК в питьевой воде. При этом и остаточное содержание дезинфектантов и концентрации образующихся продуктов трансформации в воде превышают ПДК.

Внесение галогенсодержащих органических реагентов заведомо предусматривает превышение ПДК как самого дезинфектанта, так и продуктов его трансформации. Например, в соответствии с инструкцией по применению дибромантина рекомендуемая для обеззараживания концентрация (1,5 мг/л) превышает его ПДК в 7,5 раз. При этом создается концентрация 5,5-диметилгидантоина (2,4 мг/л), в 2 с лишним раза выше ПДК. Кроме того, не исключается опасность образования галогенсодержащих продуктов трансформации. К тому же, в условиях постоянной дополнительной контаминации (органическими веществами антропогенного происхождения и микроорганизмами) при эксплуатации бассейна необходимо дополнительное внесение реагентов для поддержания остаточной концентрации.

Таким образом, применение любого средства обеззараживания воды в бассейнах приводит к созданию опасных концентраций реагентов или продуктов их трансформации. Требования о соблюдении ПДК дезинфектантов в воде плавательных бассейнов, как правило, не выполняются, а опасность превышения нормативов и риск для здоровья купальщиков не оценены.

Реальные факторы экспозиции (время контакта, количество поглощаемой воды и т.п.) существенно различаются при использовании воды для питьевых целей и при купании. При купании в бассейне большое значение приобретает комплексное действие веществ (действие на кожу, через кожу, при вдыхании), а объем заглатываемой воды значительно меньше суточного водопотребления.

Указанные предпосылки позволили нам предложить концепцию гигиенического нормирования средств, применяемых для обеззараживания воды плавательных бассейнов с обоснованием допустимой остаточной концентрации (ДОК).

Нами предлагается следующее определение ДОК – допустимая остаточ-

ная концентрация химического средства дезинфекции воды в плавательных бассейнах и аквапарках, которая при постоянном регулярном купании не оказывает прямого или опосредованного комплексного вредного действия на здоровье людей настоящего и последующих поколений.

При обосновании ДОК необходимо руководствоваться следующими принципами: учет комплексного действия дезсредства и/или продуктов его трансформации (рег ос, транскутанно, ингаляционно, перкутанно); зависимость безвредных концентраций от реальных факторов экспозиции; приоритет безопасности при сравнении оптимальных бактерицидных и допустимых концентраций; учет скорости и длительности обеззараживающего действия в условиях постоянной дополнительной контаминации, как органическими веществами антропогенного происхождения, так и микроорганизмами; соответствие динамики нарастания/убыли концентрации дезсредства и/или продуктов трансформации условиям безопасности.

Базовым количественным критерием для обоснования ДОК препарата в воде плавательных бассейнов является допустимая суточная доза (ДСД) (Жолдакова З.И., Сеницына О.О., 2004.). Если общие критерии оценки опасности дезсредств для воды бассейнов не отличаются от таковых для других видов вод, то из специфических критериев первостепенное значение имеет способность вещества к межсредовому распределению (вода-воздух) и длительный контакт поверхности тела с водой. В связи с этим, токсикологические исследования направлены на определение сравнительной токсичности препарата при энтеральном, ингаляционном и транскутанном поступлении в организм и расчет коэффициентов относительной токсичности (орально-ингаляционного ( $K_{o/i}$ ), орально-транскутанного ( $K_{o/k}$ )). Основными токсикометрическими критериями для расчета коэффициентов относительной токсичности являются пороговые дозы/концентрации (ПД, ПК), адекватные по длительности воздействия и методам обоснования (Жолдакова З.И., Сеницына О.О., 2004.). При этом необходимо установление максимальных недействующих уровней как важного критерия достоверности порога (Сеницына О.О., Красовский Г.Н., Жолдакова З.И., 2003). Для препаратов, способных к испарению из воды, после обоснования ДОК в воде плавательных бассейнов с использованием константы закона Генри ( $H'$ ) или значения давления паров (Р 2.1.10.1920-04) необходимо ориентировочно оценить концентрацию, которая может создаваться в воздухе. Если полученное значение концентрации больше ПДК препарата в атмосферном воздухе, осуществляют соответствующую корректировку ДОК.

Величина ДОК сопоставляется с максимальной недействующей концентрацией по кожно-раздражающему действию и пороговой концентрацией препарата по органолептическому признаку вредности, и наименьшая из них

принимается в качестве итоговой ДОК с указанием соответствующего (органолептического или санитарно-токсикологического) лимитирующего признака вредности.

Для расчёта ДОК рекомендуется использовать формулу, предложенную ранее З.И. Жолдаковой и О.О. Синицыной, в которую дополнительно были введены факторы экспозиции. В случае вероятности комплексного поступления в организм энтеральным, транскутанным и ингаляционным путями, ДОК препарата в воде плавательного бассейна рассчитывают, исходя из величины ДСД, уменьшенной на кожную и/или ингаляционную составляющие:

$$\text{ДОК} = \frac{(\text{ДСД} - \text{ДД}_{\text{кож}} - \text{ДД}_{\text{инг}}) \cdot M}{V_{\text{вода}} \cdot t}, \text{ мг/л, где}$$

$\text{ДД}_{\text{кож}}$  – допустимая доза, поступающая в организм транскутанно при купании, мг/кг;  $\text{ДД}_{\text{инг}}$  – допустимая доза, поступающая в организм при вдыхании препарата, испаряющегося из воды, мг/кг.

Если в эксперименте доказано, что препарат не обладает кожно-резорбтивным действием, а также не способен к испарению из воды в воздух (константа закона Генри  $H' < 2 \cdot 10^{-7}$  атм·м<sup>3</sup>/моль), ДОК в воде рассчитывают по формуле:

$$\text{ДОК} = \frac{\text{ДСД (мг/кг)} \cdot M \text{ (кг)}}{V_{\text{вода}} \text{ (л/час)} \cdot t \text{ (час)}}, \text{ мг/л, где}$$

ДСД – допустимая суточная доза; M – средняя масса пловцов с учетом детей;  $V_{\text{вода}}$  – объем заглатываемой жидкости; t – продолжительность сеанса купания.

Для препаратов, способных к кожно-резорбтивному действию,  $\text{ДД}_{\text{кож}}$  рассчитывают с учетом доли экспонированной в эксперименте поверхности тела животного (0,1), различий в соотношениях поверхности тела к массе у человека ( $s/m_{\text{чел}} = 257 \text{ см}^2/\text{кг}$ ) и экспериментальных животных, на которых изучалась транскутанная токсичность ( $s/m_{\text{жив}} = 1517 \text{ см}^2/\text{кг}$  – для белых крыс,  $1200 \text{ см}^2/\text{кг}$  – для морских свинок), а также с учетом различий в энтеральной и транскутанной токсичности препарата по орально-кожному коэффициенту относительной токсичности ( $K_{\text{о/к}}$ ):

$$\text{ДД}_{\text{кож}} = \frac{\text{ДСД} \cdot 0,1 \cdot s/m_{\text{чел}} \cdot K_{\text{о/к}}}{s/m_{\text{жив}}} \text{ мг/кг.}$$

Для препаратов, способных к межсредовому распределению «вода-воздух»,  $ДД_{инг}$  рассчитывают с учетом ПДК дезинфектанта в воздухе в зоне дыхания пловцов (ПДК в атмосферном воздухе):

$$ДД_{инг} = \frac{ПДК_{возд} (мг/м^3) \cdot V_{дых} (м^3/час) \cdot t (час)}{M (кг)} \cdot K_{о/и}, \text{ где}$$

$ПДК_{возд}$  – ПДК в атмосферном воздухе (в воздухе в зоне дыхания пловцов);  $V_{дых}$  – объем дыхания с учетом повышенной физической нагрузки;  $t$  – продолжительность сеанса купания;  $M$  – средняя масса пловцов с учетом детей.

При обосновании ДОК наибольшее значение приобретает максимально точное установление факторов экспозиции. В таблице 3 представлены факторы экспозиции, установленные U.S.EPA (U.S. EPA, 2003), и применяемые ВОЗ (Swimmer Exposure Model (OPP) (AD), 2003) при оценке риска дезсредств для здоровья купальщиков.

Таблица 3.

Дифференцированные факторы экспозиции для оценки риска средств дезинфекции воды бассейнов для здоровья купальщиков (ВОЗ, U.S.EPA).

| Контингент купальщиков |               | Вес купальщика (кг) | Продолжительность купания (часов/день) | Объем заглатываемой воды (л/час) | Общий объем заглатываемой воды (л/сутки) |
|------------------------|---------------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| Дети 7-10 лет          | Не спортсмены | 30,2                | 1                                      | 0,05                             | 0,05                                     |
|                        | Спортсмены    |                     | 2,3                                    | 0,05                             | 0,115                                    |
| Дети 11-14 лет         | Не спортсмены | 48,2                | 1,65                                   | 0,025                            | 0,041                                    |
|                        | Спортсмены    |                     | 1,7                                    | 0,05                             | 0,085                                    |
| Взрослые               | Не спортсмены | 71,8                | 1,83                                   | 0,013                            | 0,023                                    |
|                        | Спортсмены    |                     | 1,3                                    | 0,025                            | 0,033                                    |

На примере БиоПАГа был проведён расчёт ДОК при применении в бассейне. БиоПАГ относится к нелетучим соединениям, но обладает кожно-резорбтивным действием. Для расчета орально-кожного коэффициента относительной токсичности ( $K_{о/к}$ ) использовались пороговые дозы энтерального (0,5 мг/кг) и транскутанного (8 мг/кг, Баркова Н.П., 1997) воздействия.  $K_{о/к}$  составил 0,0625. ДСД БиоПАГа, установленная в эксперименте, составила 0,1 мг/кг.

Вначале расчёты проводились с использованием факторов экспозиции,

установленных U.S.EPA и применяемых ВОЗ. Результаты расчётов представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Допустимая остаточная концентрация БиоПАГа, рассчитанная с учётом факторов экспозиции, применяемых ВОЗ, U.S.EPA.

| Контингент купальщиков |               | Расчётная величина<br>ДОК (мг/л) |
|------------------------|---------------|----------------------------------|
| Дети 7-10 лет          | Не спортсмены | 60,4                             |
|                        | Спортсмены    | 26,3                             |
| Дети 11-14 лет         | Не спортсмены | 120,4                            |
|                        | Спортсмены    | 56,65                            |
| Взрослые               | Не спортсмены | 311,7                            |
|                        | Спортсмены    | 217                              |

Как видно из таблицы, допустимые величины находятся в диапазоне от 26,3 мг/л до 317,7 мг/л, и в наибольшей степени зависят от объёма заглатываемой воды, который, в свою очередь зависит от возраста (дети или взрослые) и контингента купальщиков (спортсмены или любители). Исходя из полученных результатов, можно сделать заключение о том, что наиболее жёсткие требования применяются к дезинфектантам, используемым в бассейнах, которые посещают дети-спортсмены 7-10 лет, вес которых наименьший (30,2 кг), а продолжительность купания в сутки (2,3 часа) и объём заглатываемой воды (0,05 л/час) – наибольшие для выделенных контингентов.

Вместе с тем, мы рекомендовали использовать факторы экспозиции, выбранные как с учётом данных предложенных U.S.EPA, так и с учётом более строгих критериев, принятых в России. В отличие от методов обоснования ПДК веществ в воде хозяйственно-питьевого водопользования, для плавательных бассейнов предложено использовать следующие факторы экспозиции, принятые в методологии оценки риска здоровью (U.S.EPA, 1997, 2003) но выбранные с учетом принципа аггравации: объём заглатываемой жидкости (с учетом объёма воды, абсорбируемой сублингвально и интерназально) – 0,1 л/час; продолжительность сеанса купания (с учетом пловцов-спортсменов) – 3 часа; средний вес тела человека (с учетом детей) – 45 кг; объём дыхания (с учетом повышенной физической нагрузки) – 3 м<sup>3</sup>/час. Предлагаемые факторы экспозиции существенно отличаются в сторону ужесточения от рекомендуемых в «Руководстве по оценке риска для здоровья

населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04. 2004). В результате ДОК составила 15 мг/л.

Однако максимальная недеиствующая концентрация препарата по кожно-раздражающему действию составляет 5 мг/л. Поэтому ДОК БиоПАГа в воде бассейнов могла бы быть рекомендована на уровне 5 мг/л.

Исходя из допустимой остаточной концентрации БиоПАГа рассчитано максимальное допустимое содержание возможных примесей в препарате (таблица 5).

Таблица 5.

Максимальное допустимое содержание мономеров в БиоПАГе при применении его в концентрации 5 мг/л

| Название             | ПДК (ОДУ),<br>мг/л          | Максимально допустимое содержание в реагенте, г/кг. |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| Гексаметилендиамин   | 0,01                        | 2                                                   |
| Гуанидин гидрохлорид | 1,0                         | 200                                                 |
| Дициандиамид         | 10,0                        | не регламентируется                                 |
| Гексаметиленимин     | ЛД <sub>50</sub> = 20 мг/кг | не обосновано                                       |

Однако в процессе синтеза БиоПАГа образуется гексаметиленимин, который по острой токсичности относится к чрезвычайно опасным веществам (U.S.EPA Document No. 88-920000390). По-видимому, именно гексаметиленимин будет служить индикаторным показателем опасности БиоПАГа. Поэтому пока не будет проведено углубленное изучение токсичности и разработан метод определения этого вещества, применять БиоПАГ для обеззараживания воды в плавательных бассейнах не допустимо.

Таким образом, предложенная методика гигиенического нормирования химических средств обеззараживания воды в плавательных бассейнах позволяет адекватно учесть комплексное действие веществ в условиях реальной экспозиции, оценить опасность примесей и продуктов трансформации реагентов.

Величины ДОК могут быть использованы для определения допустимости применения средств дезинфекции воды в плавательных бассейнах путем сравнения эффективных обеззараживающих и безвредных концентраций, сравнительной оценки опасности средств дезинфекции воды и определения

режима их применения в условиях дополнительной органической и микробной контаминации.

## ВЫВОДЫ

1. Препараты на основе полиалкилгуанидинов широко применяются в высоких концентрациях для дезинфекции поверхностей, медицинского инструментария и оборудования, однако гигиеническое обоснование эффективности и безопасных условий использования этого класса соединений для обеззараживания воды плавательных бассейнов не проводилось.

2. БиоПАГ (полигексаметиленгуанидин гидрохлорид) обладает обеззараживающим действием в воде в отношении индикаторных и условно-патогенных микроорганизмов в лабораторных условиях в концентрациях  $\geq 1$  мг/л. При обработке воды в плавательных бассейнах эффективная обеззараживающая концентрация  $\geq 4$  мг/л, что связано с изменяющимся химическим составом воды и, вероятно, изменением резистентности микроорганизмов в воде бассейнов. В связи с этим обязательным этапом изучения обеззараживающего действия новых реагентов должны быть микробиологические испытания в реальных условиях эксплуатации бассейна.

3. Ведущим критерием опасности двух образцов БиоПАГа в условиях хронического воздействия является их избирательное токсическое влияние на гонады и репродуктивную функцию, в существенной мере зависящее от количества загрязняющих реагент примесей.

4. Один из исходных продуктов синтеза полигексаметиленгуанидина гидрохлорида – гуанидин гидрохлорид по параметрам острой токсичности соответствует 2 классу опасности по смертельному эффекту ( $LD_{50}$  составляет  $999 \pm 43$  мг/кг), вызывает изменения органолептических свойств воды в концентрации  $\geq 70$  мг/л, оказывает влияние на процессы естественного самоочищения водоёмов в концентрации  $\geq 3$  мг/л. Его максимальная недействующая доза составляет 0,05 мг/кг. ПДК гуанидин-гидрохлорида установлена на уровне 1 мг/л, лимитирующий признак вредности – санитарно-токсикологический, класс опасности -2.

5. Сравнительная токсикологическая оценка БиоПАГа и его примесей показала, что контроль за безопасностью препарата должен осуществляться по содержанию в нём следующих веществ: гексаметилендиамина – не более 2 г в 1 кг БиоПАГа, гуанидина гидрохлорида – не более 200 г в 1 кг БиоПАГа, дициандиамида – не регламентируется. Однако применение БиоПАГа для целей обеззараживания питьевой воды и воды плавательных бассейнов недопустимо до тех пор, пока не будет обоснована ПДК гексаметиленимина в во-

де, допустимая концентрация в препарате и разработан метод его количественного определения.

6. Разработанная нами оригинальная методика расчёта ДОК (допустимой остаточной концентрации) на основе факторов реальной экспозиции с учётом комплексного действия веществ может быть использована для сравнительной оценки средств обеззараживания воды плавательных бассейнов в качестве гигиенического критерия безопасности и для оценки риска.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Жолдакова З.И., Одинцов Е.Е. Методические подходы к гигиенической оценке условий применения реагентов для обеззараживания воды // Материалы всероссийской научной конференции, посвящённой 70-летию Научно-исследовательского института дезинфектологии Министерства здравоохранения РФ «Задачи современной дезинфектологии и пути их решения». М., 2003. – С.133-135.
2. Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Одинцов Е.Е., Иванова Л.В. Принципы и критерии санитарно-эпидемиологической оценки химических средств обеззараживания воды в плавательных бассейнах // Тезисы докладов Научно-практической конференции по гигиене, эпидемиологии и дезинфектологии «ДДД-2006». М., 2006. – С. 57-58.
3. Сеницына О.О., Жолдакова З.И., Полякова Е.Е., Тульская Е.А., Одинцов Е.Е. Расчёт реперных доз и концентраций как метод определения пороговых величин химических веществ // Материалы 2-го съезда токсикологов России Тезисы докладов. М., 2003. – С. 242-243.
4. Полякова Е.Е., Жолдакова З.И., Тульская Е.А., Одинцов Е.Е., Лебедев А.Т. Изучение трансформации химических веществ в процессе водоподготовки // Материалы научно-практической конференции посвящённой 1000-летию Казани «Технологии очистки воды». Казань, 2005. – С. 107-109.
5. Одинцов Е.Е. Методические подходы к гигиенической оценке условий применения реагентов для обеззараживания воды плавательных бассейнов // Материалы всероссийской научной конференции «Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха». М., 2003. – С.341-342.
6. Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Полякова Е.Е., Одинцов Е.Е. Сравнительная оценка санитарно-эпидемиологической безопасности методов обеззараживания воды // Материалы заседания «круглого стола» «Вопросы безопасности водного хозяйства в мегаполисе» в рамках научно-технического конгресса по безопасности «Безопасность – основа устойчивого развития регионов и мегаполисов». М., 2005. – С. 60-63.
7. Жолдакова З.И., Одинцов Е.Е., Харчевникова Н.В., Беляева Н.Н., Тульская Е.А., Зайцев Н.А., Сычёва Л.П. Гуанидин гидрохлорид (ГГХ) // **Токсикологический вестник**, 2004. №6. – С. 34-35.

8. Жолдакова З.И., Одинцов Е.Е., Харчевникова Н.В., Беляева Н.Н., Тульская Е.А., Зайцев Н.А. Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ – гидрохлорид) // **Токсикологический вестник**, 2004. № 6. – С. 34-35.

9. Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Одинцов Е.Е. Принципы и критерии гигиенического нормирования химических средств обеззараживания воды в плавательных бассейнах // **Гигиена и санитария** 2007. № 5. – С. 76-80.

10. Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Одинцов Е.Е. Гигиеническая оценка опасности химических средств обеззараживания воды в плавательных бассейнах // «ЭКВАТЭК-2006»: Сборник докладов 7-го Международного конгресса «Вода: экология и техно-логия». М., - 2006. Часть II. – С.918-919.